

---

## 原 著

---

### 酸化マグネシウムの血中 Mg 濃度および腎機能に及ぼす影響について

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成21年10月5日受付)

(平成21年10月20日受理)

酸化マグネシウム（酸化マグ）服用による腎障害患者への副作用が報告されたため、外来患者において酸化マグ服用有無と血中 Mg 濃度及び腎機能へ及ぼす影響を検討した。対象は60歳以上の外来患者で酸化マグ服用者71例、非服用者129例とワーファリン服用者24例において血中 Mg 濃度と腎機能、さらに、酸化マグ服用者27例において中止後のその値も比較検討した。酸化マグ服用者、非服用者およびワーファリン服用者の血中 Mg は各々  $2.51 \pm 0.29$ ,  $2.38 \pm 0.22$  および  $2.16 \pm 0.24$  mg/dl と酸化マグ群で有意の増加とワーファリン群で低下を示し、GFR レベルで比較すると、 $GFR < 60$  の酸化マグ群でのみ血中 Mg 増加が認められ、酸化マグを中止すると血中 Mg, Ca, P の減少がみられた。これらのことより、酸化マグは血中電解質になんらかの影響を及ぼしていると推察され、中等度以上の腎機能障害がなければ本剤投与の問題はないが、臨床経過観察は要するものと考えられる。

#### はじめに

平成20年9月、厚生労働省は便秘改善や制酸の目的で頻用されている酸化マグネシウム（以下、酸化マグ）の添付文書改訂を指示する通知を行った。すなわち、ここ3年間で酸化マグ服用者のうち15例の副作用の報告があり腎障害などを伴う2例が死亡したとのことである。しかしながら、酸化マグと腎障害との相関の詳細な臨床的検索はほとんどなされていないようである<sup>1)</sup>。今回、当科一般外来において、酸化マグ服用者と非服用者におけるその比較と食事制限がされているワーファリン投与例において血中マグネシウムと腎機能を臨床的に検討した。

#### 対象および方法

対象は当科外来受診中の60歳以上の患者で、酸化マグ服用者（平均1.68g/日）71例（年齢  $77.6 \pm 7.2$  歳：男性24例、女性47例、血清クレアチニン  $0.5 \sim 1.8$  mg/dl、血清 Mg  $2.1 \sim 3.2$  mg/dl）、非服用者129例（年齢  $75.3 \pm 8.3$  歳：男性39例、女性90例、血清クレアチニン  $0.5 \sim 1.9$  mg/dl、血清 Mg  $1.6 \sim 3.3$  mg/dl）、ワーファリン服用者24例（年齢  $75.5 \pm 7.4$  歳：男性10例、女性14例、血清クレアチニン  $0.5 \sim 1.2$  mg/dl、血清 Mg  $1.9 \sim 2.6$  mg/dl）である。さらに、酸化マグ服用者（1.72g/日）のうち、27例（年齢  $77.8 \pm 9.7$  歳）において、服用中止1～2ヵ月後のその値も比較検討した。臨床的測定項目は血清尿酸（UA）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（Creat）、P、Ca、Mg（各々 mg/dl）、 $eGFR$  (ml/min/1.73m<sup>2</sup>：男性  $= 194 \times sCr^{-1.094}$  (mg/dl)  $\times$  年齢<sup>-0.287</sup>、女性  $= 194 \times sCr^{-1.094}$  (mg/dl)  $\times$  年齢<sup>-0.287</sup>  $\times 0.739$ ；クレハJポケットクレアランス2008による）である。両群とも背景母集団はほぼ均一と考え、有意差検定は Student's t test により、相関係数のそれは Fisher の z 検定によった。

#### 成 績

表1に酸化マグ服用群、非服用群および酸化マグ非服用ワーファリン投与群の各臨床値を示す。酸化マグ群は非服用群に比し、高齢でBUNと血清Mgが有意の高値を示したが著明ではなかった。ワーファリン群では血清Mgの有意の低値が認められ、血清PおよびCaも低値傾向であった。次に、酸化マグ服用有無をGFR60以上（ $\geq$ ）と未満（ $<$ ）で比較した（表2）。GFR $\geq 60$ 群に

表1 酸化マグネシウムの腎機能の及ぼす影響

	酸化マグ	対象	Warfarin
No	71	129	24
M/F (Sex)	24/47	39/90	10/14
Age (y.o.)	77.6±7.20**	73.5±8.31	72.8±7.80
UA (mg/dl)	5.16±1.33	5.40±1.41	5.55±1.35
BUN (mg/dl)	18.6±5.36**	16.2±6.21	18.4±5.53
Creat (mg/dl)	0.81±0.28	0.77±0.36	0.75±0.21
P (mg/dl)	3.35±0.59	3.36±0.56	3.13±0.48
Ca (mg/dl)	9.51±0.48	9.53±0.49	9.36±0.35
Mg (mg/dl)	2.51±0.29**	2.38±0.22	2.16±0.24*
GFR (ml/min/1.73 <sup>2</sup> )	62.7±17.7	69.4±21.8	68.8±20.1
酸化マグ(g/day)	1.68±0.75	—	—

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

表2 GFR≥60の酸化 Mg の有無による比較

	—	+
No	88	45
Age	71.4±7.42	76.9±7.27**
UA	5.10±1.26	4.76±1.05
BUN	14.4±5.44	17.0±4.53**
Creat	0.63±0.13	0.67±0.12
P	3.37±0.47	3.41±0.55
Ca	9.55±0.37	9.46±0.63
Mg	2.38±0.19	2.46±0.32
GFR	80.9±15.4	72.9±13.0**
酸化マグ	0	1.64±0.80

GFR&lt;60の酸化 Mg の有無による比較

	—	+
No	41	26
Age	78.0±8.51	79.3±6.70
UA	6.00±1.53	5.93±1.43
BUN	19.1±4.40	21.2±5.73
Creat	1.00±0.27	1.07±0.31
P	3.38±0.58	3.23±0.66
Ca	9.52±0.68	9.60±0.58
Mg	2.40±0.27	2.60±0.23**
GFR	46.5±9.70	46.1±10.5
酸化マグ	0	1.77±0.68

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

においては酸化マグ群で年齢と BUN が高値，高齢のためか GFR は低値を示したが，血中 Mg には有意差を認めなかった。他方，GFR<60では酸化マグ群で血中 Mg

のみ有意の高値を示し，その他の項目には差異を認めなかった。次に，臨床的各パラメーターの相関関係を表3に示す。血清 BUN と Creat の相関は酸化マグ非投与群，投与およびワーファリン群で各々  $r=0.647$ ， $r=0.477$  および  $r=0.638$  と有意の相関を示し，UA と P の相関は酸化マグで  $r=-0.394$  であった。他方，年齢と Ca とは酸化マグ非服用群と服用群各々有意の負相関を示した。さらに，GFR と年齢は非投与群で負，血清 BUN，UA および Creat とは両群とも負相関を示し，酸化マグ服用量と血清 Mg 濃度の相関は  $r=+0.210$ ，Ca/血清 Mg とは  $r=-0.259$  ( $p<0.1$ ) であり，Mg と GFR の間では酸化マグ群で  $r=-0.218$  ( $p<0.1$ ) であった。なお，Fisher の  $z$  検定より各々の相関係数の有意差が見られたのは血清 UA と P， $P \times Ca$  の関係であり，酸化マグ服用者は何らかの電解質代謝に影響があると思われる。そこで，腎不全では Mg 排泄が低下することにより，血清 Mg が上昇するかを各症例において検討した（表4）。症例3は副甲状腺機能亢進症と高血圧を合併し酸化マグ服用例で血清 Mg は最も高値で  $3.2\text{mg/dl}$ ，Creat は  $1.2\text{mg/dl}$  であった。他方，非服用群で血清 Mg が最も高かったのは症例1で糖尿病性腎症と高血圧合併例（血液透析開始）で血清 Creat  $6.2\text{mg/dl}$ ，血清 Mg  $5.0\text{mg/dl}$  であり，脳血管障害に糖尿病を伴った症例6で血清 Mg  $3.3\text{mg/dl}$  で Creat は  $1.5\text{mg/dl}$  であった。さらに，非服用例で血清 Creat  $3.8\text{mg/dl}$  と高値を示したのは症例5でその血清 Mg 濃度は  $2.5\text{mg/dl}$  であった。重症慢性腎不全の症例1，2，5は今回群間比較の対象としていないが，症例2の血清 Creat は  $5.0\text{mg/dl}$  で Mg は  $2.5\text{mg/dl}$  であり高 Mg 血症を示していなかった。また，高 Ca 血症を示す副甲状腺機能亢進症術前では低 Mg 血症<sup>3)</sup>を示し，術後軽度の回復傾向を示した（症例4）。最後に，酸化マグ中止（ $1.72\text{g/日}$ ）すると，どのように血中電解質と腎機能が変化するかを検討した（表5）。27例において酸化マグ中止1～2ヵ月後のその値をみると，血清 Mg と P および Ca が有意に低下していた。さらに，酸化マグ服用前後の各臨床的項目の相関係数を表6に示す。酸化マグ服用前後で血清 UA と Creat と P，また，UA と GFR ( $r=-0.285$  vs  $r=-0.651$ ) の間に軽度の相関係数の差異を認めたが Fisher の  $z$  変換では有意 ( $t=1.67$ ) ではなかった。なお，酸化マグ服用時の血清 Mg と GFR の相関は  $r=-0.326$  ( $p<0.1$ ) であった。

表3 酸化マグネシウム服用者と服用者およびワファリン服用者の各臨床項目相互の相関関係

		UA	BUN	Creat	P	Ca	P×Ca	Mg	Ca/Mg	GFR	酸化マグ
Age	a	0.119	0.220*	0.185*	-0.042	-0.245**	-0.124	0.148	-0.240**	-0.380****	
	b	0.010	0.293*	0.146	-0.014	-0.271*	-0.088	0.171	-0.289*	-0.245	0.009
	c	0.355	0.259	0.250	0.318	-0.327	0.235	-0.113	0.099	-0.358	
UA	a		0.334****	0.232**	-0.025	0.026	-0.011	-0.120	0.126	-0.229*	
	b		0.151	0.478****	-0.394***	-0.046	-0.389***	-0.082	0.047	-0.375***	0.005
	c		0.412*	0.681**	-0.124	-0.216	-0.164	-0.111	-0.041	-0.431*	
BUN	a			0.647****	0.233**	0.221*	0.138	0.012	-0.105	-0.530****	
	b			0.477****	0.040	0.209	0.092	0.226	-0.065	-0.490****	-0.001
	c			0.638**	0.270	0.036	0.300	0.083	-0.109	-0.586**	
Creat	a				0.080	-0.151	0.042	0.105	-0.143	-0.750****	
	b				-0.181	0.081	-0.158	0.207	-0.121	-0.840****	0.144
	c				0.056	-0.062	0.059	0.106	-0.176	-0.820***	
P	a					0.061	0.941****	0.138	-0.105	-0.178*	
	b					0.021	0.962****	0.037	-0.015	0.007	-0.174
	c					-0.205	0.961****	0.150	-0.100	-0.324	
Ca	a						0.339****	0.115	0.348****	-0.178*	
	b						0.289*	-0.004	0.546****	-0.205	-0.138
	c						0.057	-0.066	0.222	0.045	
P×Ca	a							0.161	-0.001	-0.170	
	b							0.026	0.139	-0.040	-0.203
	c							0.127	-0.069	-0.326	
Mg	a								-0.810****	-0.173	
	b								-0.840****	-0.218	0.210
	c								-0.880****	-0.185	
Ca/Mg	a									0.218*	
	b									0.056	-0.259
	c									0.197	
GFR	a									1.000	
	b									1.000	-0.040
	c									1.000	

a:非酸化マグ, b:酸化マグ服用, c:ワファリン服用

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, p&lt;0.005, \*\*\*\*p&lt;0.001

表4 電解質異常を伴う疾患の血中 Mg

病名	症例 1 腎不全	症例 2 腎不全	症例 3 Hyperpara	症例 4 Hyperpara	症例 5 腎不全	症例 6 脳卒中
Age(yo)	M(76)	F(77)	F(77)	F(78)	F(73)	M(76)
UA	7.3	7.8	6.3	5.1	5.9	4.3
BUN	90	79	24	21	60	16
Creat	6.2	5.6	1.2	0.8	3.8	1.5
Na	133	137	147	140	142	138
K	5.7	3.7	4.8	3.2	4.5	4.5
Cl	103	105	116	98	117	106
P	6.3	5.2	2.5	2	4	3.1
Ca	8.9	9.4	11.6	13	9.6	9.9
Mg	5	2.5	3.2	1.6	2.5	3.3
GFR	7.6	6.3	33.8	52	10	36
RBC	301	371	336	435	287	351
Hb	9.5	10.6	9.7	13.5	9.8	11.2
PTH	—	—	1720	2880	—	—
酸化マグ	—	—	2.0*	—	—	—
その他	糖尿病	糖尿病	CT im/2w	高血圧	高血圧	糖尿病

\*: 酸化マグ2g/day 中止後, 血清 Mg は2.6mg/dl に低下

表5 酸化マグネシウム中止後の腎機能 (27)

Age	77.8±9.67	—
UA	5.08±1.45	4.98±1.36
BUN	19.4±6.41	18.2±5.67
Creat	0.84±0.28	0.80±0.29
P	3.38±0.71	3.19±0.42*
Ca	9.60±0.54	9.24±0.56**
Mg	2.63±0.21	2.47±0.14**
P×Ca	32.6±6.95	29.4±4.02*
Ca/Mg	3.68±0.35	3.75±0.35
GFR	60.2±17.1	63.8±18.3
酸化マグ	1.72±0.49	0

: p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

表6 酸化マグネシウム服用前後の腎機能の臨床的相関関係

		Age	UA	BUN	Creat	P	Ca	P×Ca	Mg	Ca/Mg	GFR	酸化マグ
Age	a	1.000	−0.078	0.220	−0.003	−0.114	−0.205	−0.097	0.077	−0.170	−0.031	−0.120
	b	1.000	0.031	0.093	−0.010	−0.273	−0.281	−0.395*	−0.085	−0.143	−0.024	
UA	a		1.000	0.151	0.238	−0.437*	0.093	−0.387*	−0.050	0.089	−0.285	0.225
	b		1.000	0.275	0.561***	−0.106	0.278	0.014	−0.125	0.262	−0.651****	
BUN	a			1.000	0.482*	−0.028	0.309	0.035	0.284	−0.061	−0.463*	−0.126
	b			1.000	0.727***	0.241	0.092	0.239	0.103	−0.001	−0.679****	
Creat	a				1.000	−0.137	0.125	−0.161	0.347	−0.233	−0.850****	0.148
	b				1.000	0.152	0.028	0.119	0.131	−0.077	−0.867****	
P	a					1.000	−0.188	0.940****	0.178	−0.271	0.088	−0.086
	b					1.000	−0.187	0.906****	0.190	−0.241	−0.132	
Ca	a						1.000	0.050	0.145	0.484	−0.256	−0.268
	b						1.000	0.241	−0.135	0.753****	−0.166	
P×Ca	a							1.000	0.258	0.093	0.065	−0.119
	b							1.000	0.116	0.093	−0.165	
Mg	a								1.000	−0.793****	−0.326	0.035
	b								1.000	−0.750****	−0.050	
Ca/Mg	a									1.000	0.121	−0.207
	b									1.000	−0.068	
GFR	a										1.000	0.068
	b										1.000	
酸化マグ	a	−0.12	0.225	−0.126	0.146	−0.086	−0.268	−0.119	0.035	−0.207	0.068	
	b											

a:酸化マグ服用中, b:服用中止後

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01, \*\*\*p&lt;0.005, \*\*\*\*p&lt;0.001

## 考 察

Mg は生体において Na, K, Ca について 4 番目に多い陽イオンである。成人では 50~60% が骨中に、30% が筋肉、10~20% がその他組織中、残りの 1% が血漿と細胞外液に存在するとされている。食事経口的に摂取された Mg は十二指腸、小腸全般と大腸の一部において吸収されて、主に腎臓から排出される。臨床的に 1.5mg/dl 以下になると低 Mg 血症とされ 2.6% に、3.9mg/dl 以上の高 Mg 血症は 0.8% に何らかの症状が認められているようである<sup>2-5)</sup>。さて、今回マスコミに問題になった

のは、主として、慢性腎不全を全伴う症例に長期間、酸化マグを投与し高 Mg 血症になったことである。ただし、その頻度は死亡例 2/1 億 3500 万処方（3 年間）である。しかしながら、酸化マグの臨床的研究はほとんどなされていないため、その酸化マグの吸収代謝動態を不明である<sup>1-5)</sup>。そこで、一般診療外来において酸化マグ服用の有無による腎機能への比較検討を行った。医学的に問題になるのは、低 Mg 血症である<sup>6)</sup>。すなわち、妊婦の子癇や胎児の脳神経障害<sup>7,8)</sup>、脂肪摂取過多および糖尿病の合併症<sup>9-12)</sup>や骨減少症<sup>4)</sup>および循環器疾患<sup>13,14)</sup>であり、酸化マグ摂取による高 Mg 血症は腎障害がなければ、

逆に社会問題にはならないと考えられる。透析を必要とするような慢性腎不全でも酸化マグネシウム服用例（現在透析開始）〔糖尿病性腎症：血清 Mg 5mg/dl (Creat 6.2mg/dl)〕から同じく糖尿病合併症例でも血清 Mg 2.5mg/dl (Creat 5.6mg/dl) のように画一的には判断できず食事摂取の問題があるかも知れない。他方、Mg は細胞代謝のコアクチベーターに関与し<sup>4,13)</sup>、Ca 拮抗作用を有し<sup>13,14)</sup>、その Mg 含有するクロロフィルを有する納豆や緑色野菜を制限されているワーファリン服用者の報告はないが対象者の血中 Mg は低下しており、Ca および P も減少傾向であった。さらに、GFR 60以上の対象者においては血中 Mg に差異はなく ( $2.46 \pm 0.32$  vs  $2.38 \pm 0.19$ )、GFR 60未満の CKD では酸化マグネシウム服用者と非服用者では  $2.60 \pm 0.23$  vs  $2.40 \pm 0.27$  と有意差を認めた。すなわち、酸化マグネシウムの一部は吸収されその1/3は尿中に排泄されると考えられている。腎障害があるとその排泄遅延が起これとされているがその詳細は不明である<sup>1-5)</sup>。しかし、臨床的に藤原<sup>15)</sup>は酸化マグネシウム1.0g/日を投与し血中 Mg 濃度と尿中 Mg 排泄量を測定しているが、血中 Mg 濃度に有意差はなく尿中排泄増加を認め、さらに、尿路結石群で24時間尿中 Mg/Ca の低下を報告している。また、動物実験のラットにおいて酸化マグネシウム800mg/Kg という大量の投与で尿中 Mg の排泄増加が示されている<sup>16)</sup>。今回の臨床結果から、酸化マグネシウムを中止した群では血中 Mg は  $2.63 \pm 0.21$  より  $2.47 \pm 0.14$  と有意の減少を示し、GFR もわずかに変動を示したことには興味もたれる。すなわち、腎障害 (GFR < 60) がなければ、妊婦、食事制限を受ける糖尿病やワーファリン服用者、さらに、現代人のように脂肪摂取の多い肥満者の便秘に対しては酸化マグネシウムの投与の問題は少ないと考えられるが、多量長期投与に関してはその臨床的経過観察が必要と思われる。

（本論文要旨は阿南医師会症例報告会において報告した。平成21年4月、阿南市）

## 謝 辞

本論文作成にあたり、御協力をいただいた持田製薬の各位に深謝いたします。

## 文 献

1) 日本薬局方医薬情報：酸化マグネシウム、日本薬剤

- 師研修センター 編, 2006, pp. 634-635
- 2) 松田 功：金属とヒト。朝倉書店, 東京, 1986, pp. 145-151
- 3) 橋詰直孝：マグネシウム代謝異常。日内会誌, 86 : 35-39, 1997
- 4) 荒川泰行, 森山光彦, 荒川泰雄：マグネシウム。日本臨床 (増刊), 62 : 261-266, 2004
- 5) 羽根田俊, 長谷部直幸, 菊池健次郎：マグネシウム代謝異常。日内会誌, 88 : 21-25, 1999
- 6) Gullestad, L., Nes, M., Ronneberg, R., Midtvedt, K., *et al.* : Magnesium status in healthy free-living elderly Norwegians. J. Am. Coll. Nutr., 13 : 45-50, 1994
- 7) Marret, S., Marpeau, L., Zupan-Simunek, V., Eurin, D., *et al.* : Magnesium sulfate given before very-preterm birth to protect infant brain : the randomized controlled PREMAG trial. BJOG, 114 : 310-318, 2006
- 8) Crowther, C. A., Hiller, J. E., Doyle, L. W., Haslam, R. R., *et al.* : Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth : a randomized controlled trial. JAMA, 290 : 2669-2676, 2003
- 9) Djurhuus, M. S., Klitgaard, N. A., Beck-Nielsen, H. : Magnesium deficiency and development of late diabetic complications. Ugeskr. Laeger., 153 : 2108-2110, 1991
- 10) Eiblc, N. L., Kopp, H. P., Nowak, H. R., Schnack, C. J., *et al.* : Hypomagnesemia in type II diabetes : effect of a 3-month replacement therapy. Diabetes Care, 18 : 188-192, 1995
- 11) Kao, W. H., Foisom, A. R., Nieto, F. J., Mo, J. P., *et al.* : Serum and Dietary magnesium and risk type 2 diabetes mellitus : the atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch. Intern. Med., 159 : 2119-2120, 1999
- 12) Alzaid, A. A., Dinneen, S. F., Moyer, T. P., Rizza, R. A., *et al.* : Effects of insulin on plasma magnesium in noninsulin-dependent diabetes mellitus : evidence for insulin resistance. J. Clin. Endocrinol. Metab., 80 : 1376-1381, 1995
- 13) Fujita, T., Ito, Y., Ando, H., Noda, H., *et al.* : Attenuated vasodilator response to Mg 2+ in young patients with borderline hypertension. Circulation, 82 : 384-393, 1990
- 14) Altura, B. M., Altura, B. T. : Magnesium and cardiovascular biology : an important link between car-

- diovascular risk factors and atherogenesis. Cell Mol. Biol. Res., 41 : 347-359, 1995
- 15) 藤沢保仁, 相沢賢二: 尿路結石におけるカルシウム, 燐およびマグネシウムの代謝 - 尿石症患者における酸化マグネシウム負荷の影響 - 西日泌尿, 37 : 240-244, 1975
- 16) 持田製薬社内資料: 酸化マグネシウム錠250mg「モチダ」及び330mg錠「モチダ」の生物学的同等試験 - ラットにおける尿中マグネシウム排泄に及ぼす影響について -, 2007

## *Clinical study on serum Mg concentration and kidney functions of outpatients to be treated with magnesium oxide*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, Anan, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Last year it was reported that the side effects by magnesium oxide (MgO) were noticed on chronic kidney disease (CKD), and then to estimate serum Mg concentration and kidney functions in outpatients, that is group (n=71) to be treated with MgO (1.68g/day), untreated control group (n=129) and group (n=24) of Warfarin treatment were examined. Moreover, out of 27 treated subjects serum levels of clinical parameters, such as serum uric acid, BUN, creatinine, Ca, P, Mg (mg/dl) and GFR (ml/min/1.73<sup>2</sup>) were studied before and after treatment. Serum Mg concentration of treated, untreated and Warfarin group were  $2.51 \pm 0.29^*$ ,  $2.38 \pm 0.22$  and  $2.24 \pm 0.24^{**}$  mg/dl respectively, the former\* was higher and the latter\*\* was lowered. To compare with GFR  $\geq 60$  and  $< 60$  serum magnesium was only elevated in the latter with CKD to be treated with MgO. What's more discontinued group were gradually lowered serum Mg ( $2.63 \pm 0.21$  to  $2.47 \pm 0.14$ ), Ca and P in 27 treated group.

From these results it was partly suspected that MgO was affected to serum electrolyte in outpatients, therefore some patients with CKD were a little observed clinical examinations and symptoms, but these patients with GFR  $\geq 60$  were not so anxious concerned.

Key words : magnesium oxide, serum Mg concentration, kidney functions